

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

⑤1

Int. Cl. 2:

**C 08 B 31/08**

A 61 K 31/715

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES PATENTAMT**



**DE 28 37 067 A 1**

①1

# **Offenlegungsschrift 28 37 067**

②1

Aktenzeichen:

P 28 37 067.4

②2

Anmeldetag:

24. 8. 78

④3

Offenlegungstag:

17. 5. 79

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

14. 11. 77 Japan P 135733-77

⑤4

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von Hydroxyäthylstärke

⑦1

Anmelder:

Kyorin Seiyaku K.K., Tokio

⑦4

Vertreter:

Kraus, W., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat.; Weisert, A., Dr.-Ing.; Pat.-Anwälte,  
8500 Nürnberg u. 8000 München

⑦2

Erfinder:

Shiba, Toshie, Okaya, Nagano (Japan)

**DE 28 37 067 A 1**

1976 WK/li

- / -

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Hydroxyäthylstärke mit einem Substitutionsgrad von 0.50 bis 0.55 und einer Grenzviskosität von 0.09 bis 0.14, dadurch gekennzeichnet, dass man wachsiges Maisstärke, die mindestens 99 % Amylopektin enthält, pastiert, die pastierte Stärke mit Äthylenoxid in Gegenwart von Alkali hydroxyäthyliert, um den Substitutionsgrad der Hydroxyäthylgruppe von 0.50 bis 0.55 zu erhalten, dann entweder die Hydroxyäthylstärke einer sauren Hydrolyse bis zum Erreichen der Grenzviskosität von 0.09 bis 0.14 ohne wesentliche Änderung des Substitutionsgrades unterzieht, um sie niedrigmolekular zu machen, oder bewirkt in der umgekehrten Reihenfolge die Verätherung und die saure Hydrolyse, worauf die Entfärbung, die Umkehrosmose und die Trocknung erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ultrafiltrierung vor oder nach der Umkehrosmose erfolgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Grenzviskosität der Hydroxyäthylstärke 0.09 bis 0.12 beträgt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die umkehrosmotisch zu behandelnde Hydroxyäthylstärkelösung mit einem Antiseptikum versetzt wird.

909820/0550

KRAUS & WEISERT

2837067

PATENTANWÄLTE

DR. WALTER KRAUS DIPLOM-CHEMIKER · DR.-ING. ANNEKÄTE WEISERT DIPL.-ING. FACHRICHTUNG CHEMIE

IRMGARDSTRASSE 15 · D-8000 MÜNCHEN 71 · TELEFON 089/79 70 77-79 70 78 · TELEX 05-212156 kpat d

TELEGRAMM KRAUSPATENT

2

1976 WK/11

KYORIN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, Tokyo (Japan)

---

Verfahren zur Herstellung von Hydroxyäthylstärke

---

909820/0550

B e s c h r e i b u n gVerfahren zur Herstellung von Hydroxyäthylstärke

Die Erfindung betrifft ein neuartiges Verfahren zur Herstellung von Hydroxyäthylstärke -- im folgenden kurz als HÄS bezeichnet.

Seit man die Wirkung zur Blutdruckaufrechthaltung der HÄS erkannte, sind viele Arbeiten über das Verfahren zu ihrer Herstellung veröffentlicht. Z.B. ist in DT-OS Nr. 1,813,571 ein Verfahren zur Herstellung von Hydroxyäthylstärke mit einem Substitutionsgrad -- im folgenden kurz als SG bezeichnet -- ihrer Hydroxyäthylgruppe von 0,68 bis 0,78 und einer Grenzviskositätszahl von 0.19 bis 0.27 offenbart, das besteht darin, dass eine wachsiges Stärke entweder nach Hydrolyse hydroxyäthyliert oder umgekehrt nach Hydroxyäthylieren hydrolysiert wird. Die Erfinder haben jedoch die Aggulation der roten Blutkörperchen bei einem Versuch unter Anwendung der durch das Verfahren gemäss obiger DT-OS hergestellten HÄS festgestellt was ein ungünstiger Einfluss solcher HÄS auf den peripheren Blutkreis klar erweist. Ausserdem zeigt auch ein Versuchergebnis nach einem Bericht von W.L. Thomson et al. (Surg. Gynes. Obstet. 131, 965-972, 1970) eine Tatsache, dass solche HÄS als ein Plasmaersatz sehr ungeeignet ist, weil sie im Körper nicht leicht hydrolysierbar ist und infolgedessen im Organismus langfristig zurückbleibt. Ein Plasmaersatz, der vor allem zur Verhinderung des Schocks bei einer grossen Blutung benutzt wird, sollte mit einer Wiederherstellungswirkung für das Blut sowie einer Beförderungswirkung

- 3 -  
4

für den Blutstrom im peripheren Kreislauf versehen sein und muss dabei nach Erreichen ihres Zwecks schnell aus dem Körper ausgeschieden werden, ohne die Blutkörperchen zu agglutinieren. Nun hat sich es gezeigt, dass hinsichtlich solcher Eigenschaften eine HÄS mit einem SG von 0.50 bis 0.55 und einer Grenzviskositätszahl von 0.09 bis 0.14 als ein Plasmaersatz aussichtreich ist (z.B. Tsutomu Irikura et al.: Ōyōyakurigaku -- Angewandte Pharmakologie -- Heft 5, Vol. 6, S. 1023, 1972). Das Verfahren zur Herstellung solcher besonderen HÄS ist bis jetzt noch nicht veröffentlicht. Der vorliegende Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur sehr günstigen industriellen Herstellung der HÄS mit einem SG von 0.50 bis 0.55 und einer Grenzviskosität von 0.09 bis 0.14 zu schaffen.

In bezug auf das Verfahren zur Herstellung der HÄS sind mehrere Patentschriften ausgegeben. In der japanischen Patentschrift Nr. 45-39833 (Firma American Hospital Supply) ist eine Verfahren zur Herstellung der HÄS mit einer Grundviskosität von 0.19 bis 0.27 dI/g bei 25°C und einem SG von 0.68 bis 0.78 beschrieben, wobei es offenbart ist, dass bei dem Verfahren nach dieser Patentschrift das Reaktionsgemisch der HÄS mit Azeton oder Isopropanol aufbereitet wird, um von Äthylenglykol als ein Nebenprodukt der Verätherungsreaktion zu befreien. Würde solches organisches Lösungsmittel verwendet, so müsste man dann natürlich nicht nur es wiedergewinnen, sondern auch eine grosse Vorsicht und ein hohes Anlagekapital aufwenden, um das Entzünden,

die Explosion und die atmosphärische Verunreinigung zu vermeiden. Ausserdem ist die Extraktion mit dem organischen Lösungsmittel auch aus sanitären Gesichtspunkt betrachtet nicht vorteilhaft, da es kaum möglich ist, die HÄS völlig von dem für die Extraktion verwendeten organischen Lösungsmittel zu befreien. Nach dem Verfahren gemäss der obengenannten Patentschrift ist zusätzlich eine Dialyse anstelle der Extraktion mit dem organischen Lösungsmittel vorgeschlagen. Aber kann man mit Hilfe von der Dialyse nur niedermolekulare Stoffe wie Äthylenglykol entfernen.

Darüber hinaus ist es nachteilig, dass das dialytische Verfahren, bei dem eine so langsame Durchlassgeschwindigkeit des Materials durch die Membran aufweist, dass es nicht geeignet für ein industrielles Verfahren ist, bei dem eine grosse Menge Material in kürzerer Zeit aufbereitet werden muss, wobei ihre Einführung als ein grossartiges Aufbereitungsverfahren zur Notwendigkeit der ungeheueren Dialysiervorrichtung führen und damit eine grosses Summe von Anlagekapital erfordern würde.

Bei dem dialytischen Verfahren bewegt sich weiter der gelöste Stoff in der hochkonzentrierten Lösung durch die Membran durchtretend in die konzentrationsarme Lösung, während das konzentrationsarme Lösungsmittel zur hochkonzentrierte Seite übergeht und dort die Lösung verdünnt. Daher ist es nicht möglich, die HÄS-Lösung durch das dialytische Verfahren zu verdichten.

Weil bei dem Verfahren gemäss der obengenannten DT-OS



6-8-

auch die Extraktion mit Azeton oder Isopropanol zur Befreiung vom Nebenprodukt Glykol angewandt ist, kann man kein befriedigendes Verfahren in ihm sehen.

In der japanischen Patentschrift Nr. 48-16173 (Firma Kyōrinseiyaku) ist weiter ein Verfahren zur Herstellung der HÄS-Injektion mit einem SG von 0.5 bis 0.6 und einem Molekulargewicht von 40,000 bis 90,000 beschrieben. Die Erfindung gemäss dieser Patentschrift betrifft ein Verfahren zur Herstellung der Injektion und beschreibt daher kein Verfahren zur Gewinnung der pulverigen HÄS.

Die Erfinder suchten ein Verfahren zur wirkungsvollen Trocknung und Pulverisierung der HÄS ohne Verwendung des organischen Lösungsmittels bei der Herstellung von Trockenpulver der obengenannten besonderen HÄS und erreichten infolgedessen die Erfindung. Im folgenden wird die Erfindung erläutert.

Der Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der HÄS mit einem SG von 0.50 bis 0.55 und einer Grenzviskosität von 0.09 bis 0.14, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man wachsiges Maisstärke, die mindestens 99 % Amylopektin enthält, pastiert, die pastierte Stärke mit Äthylenoxid in Gegenwart von Alkali hydroxyäthylt, um den Substitutionsgrad der Hydroxyäthylgruppe von 0.50 bis 0.55 zu erhalten, dann entweder die Hydroxyäthylstärke einer sauren Hydrolyse bis zum Erreichen der Grenzviskosität von 0.09 bis 0.14 ohne wesentliche Änderung des Substitutionsgrades unterzieht, um sie niedrigmolekular

- 8 -  
7

zu machen, oder bewirkt in der umgekehrten Reihenfolge die Verätherung und die sauren Hydrolyse, worauf die Entfärbung, die Umkehrosmose und die Trocknung erfolgt. In diesem Fall erfolgt vorteilhaft die Säurehydrolyse nach der Verätherung, weil die Verätherung nach der Säurehydrolyse eine Neigung zur Bildung der tief gefärbten HÄS hat. Dabei kann man, wenn erwünscht, zusätzlich die Ultrafiltration vor oder nach der Umkehrosmose anwenden. Weiter wird es hingewiesen, dass im Vorteil die Vorrichtung zur Umkehrosmose zuvor sterilisiert ist und die HÄS-Lösung vorher mit einem Antiseptikum versetzt ist.

Weiter kann man ein Produkt von besserer Qualität durch das umkehrosmotische Verfahren gegenüber dem Verfahren zur Reinigung durch Extraktion des Nebenprodukts mittels eines Lösungsmittels erzeugen. Es enthält insbesondere minderen Gehalt von Chlorid und Sulfat. Z.B. enthält das Erzeugnis nach dem Verfahren zur Reinigung durch Extraktion mittels eines Lösungsmittels 0.5 % Chlorid und 190 bis 300 ppm Sulfat, während das gereinigte Produkt durch die Umkehrosmose nur 0.1 % Chlorid und 15 ppm Sulfat enthält.

Die Erfinder erkannten eine Tatsache, dass eine HÄS mit einem SG von 0.50 bis 0.55 und einer Grenzviskosität von 0.09 bis 0.14, die als ein Plasmaersatz, wie oben erwähnt, vortrefflich ist, dann eine noch mehr verminderte Blutkörperchenagglutinierwirkung aufweist, die im wesentlichen solcher der physiologischen Kochsalzlösung entspricht, wenn die obere

Grenze der Grenzviskosität vis zu 0.12 innerhalb des oben genannten Bereichs herabgesetzt wird. Als eine Ausführungsform umfasst die Erfindung demgemäss ein Verfahren zur Herstellung einer HÄS mit einem SG von 0.50 bis 0.55 und einer Grenzviskosität von 0.09 bis 0.19.

Im folgenden sei das erfindungsgemässe Verfahren stufenweise näher erläutern. In der Zeichnung zeigt Fig. 1 ein Diagramm zur Darstellung einer Molekulargewichtsverteilung der bei einem Beispiel nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltene HÄS, wobei die Skalen mit einem Symbol MW oberhalb des Diagramms das Molekulargewicht zeigt und die Verteilungsverhältnis (%) auf der Koordinate aufgetragen ist.

#### Stufe I (Pastierung)

Eine wachsige Maisstärke, die mindestens 99 % Amylopektin enthält, wird nach Zugabe des destillierten Wassers z.B. auf 90°C unter Rühren erhitzt, um zum pastartigen Zustand aufzulösen.

#### Stufe II (Hydroxyäthylisierung)

Die in der Stufe I erhaltene, pastartige Lösung wird nach Abkühlung auf etwa unter 10°C mit einer wässrigen 5N-Natriumhydroxidlösung versetzt. Dann wird die Luft in dem Reaktor durch Stickstoff ersetzt, worauf Äthylenoxid in dem Reaktor unter Rühren der darin liegenden Lösung nach und nach eingeleitet. Da die Steigerung des inneren Drucks auf über 1 kg/cm<sup>2</sup> dabei zum schnellen Ablauf der Verätherungsreaktion führen würde,

NACHGEREICHT

was die Einstellung von SG innerhalb des erwünschten Bereichs schwierig machen würde, und Äthylenoxid seinerseits sich polymerisieren oder explodieren könnte, sollte man vorsichtig in solcher Weise vorgehen, dass der innere Druck  $0.6 \text{ kg/cm}^2$  nicht überschreitet. Unter dem Einleiten des Äthylenoxides in den Reaktor erhöht man die Temperatur innerhalb des Reaktors allmählich und bewirkt die Reaktion bei  $37$  bis  $42^\circ\text{C}$  während etwa 2 Stunden. In dieser Weise verläuft die Verätherung, bis der SG den Bereich von  $0.50$  bis  $0.55$  erreicht hat. Der Verätherungsgrad hängt von dem pH-Wert des Reaktionssystem, der Wassermenge, dem eingeleiteten Volumen des Äthylenoxides, der Temperatur, der Zeit und dergleichen ab. Daher sollte man eine solche Ausführungsbedingungen vorher experimentell bestimmt haben, dass der SG innerhalb des Bereichs von  $0.50$  bis  $0.55$  beibehalten ist.

Nach dem vollendeten Einleiten der bestimmten Menge von Äthylenoxid kühlt man die Reaktionslösung ab und führt bei Raumtemperatur  $6\text{N}$ -Chlorwasserstoffsäure ein, um die Lösung zu neutralisieren.

### Stufe III (Hydrolyse)

Die in dem vorangehenden Stufe erhaltene, neutrale Lösung wird in ihrem pH-Wert auf etwa  $0.4$  bis  $0.6$  durch Zugabe von konz. Chlorwasserstoffsäure eingestellt und dann während etwa 5 Stunden bei etwa  $60^\circ\text{C}$  hydrolysiert. Die Hydrolysereaktion erfordert bei niedrigerer Temperatur eine längere Zeit und

vollendet bei höherer Temperatur in einer kürzeren Zeit, da sie von der Temperatur und der Zeit abhängt.

Im Verlauf der Hydrolysereaktion entnimmt man die Proben der Reaktionslösung in Zwischenräumen, um die Grenzviskosität der Lösung zu messen. Nach Senkung der Grenzviskosität in den Bereich von 0.09 bis 0.14 kühlt man die Reaktionslösung ab und neutralisiert sie durch Zugabe von 3N-Natriumhydroxid, um die Hydrolysereaktion abzustellen. Dabei wird der pH-Wert der Lösung vorteilhaft innerhalb des Bereich von  $6.0 \pm 0.3$  eingestellt.

#### Stufe IV (Entfärbung)

Die eingestellte Lösung wird nach Zugabe von Aktivkohle während einiger Zeit gerührt und danach filtriert.

#### Stufe V (Aufkonzentrierung, Entsalzung und Pulverisierung)

Nach dem Ende der vierten Stufe wird die Lösung mit Hilfe von einer Umkehrosmosevorrichtung (oder mit Hilfe von einer Ultrafiltrationsvorrichtung zusammen mit einer Umkehrosmosevorrichtung) aufkonzentriert, entsalzt und gereinigt, worauf die Rückstandslösung in üblicher Weise getrocknet und pulverisiert. Die Anwendung des Sprühtrockners ermöglicht beinahe gleichzeitige Trocknung sowie Pulverisierung und deshalb industriell sehr günstig. Zu höhere Temperatur -- z.B. ungefähr  $40^{\circ}\text{C}$  -- der Lösung bei der Umkehrosmose könnte nachteilig zum Bruch der Membran führen, während die übermäßige Abkühlung -- z.B. auf ungefähr  $0$  bis  $5^{\circ}\text{C}$  -- ungünstig die Viskosität von

- 18 -  
11

HAS-lösung erhöht und damit eine längere Zeit für die Umkehrosmose erforderlich macht. Vorzugsweise beibehält man somit die Temperatur der HAS-lösung innerhalb des Bereichs von etwa 10 bis 30°C, um die Umkehrosmose gefahrlos und günstig durchzuführen.

Da die Erhöhung des in der Umkehrosmosevorrichtung ausgeübten Drucks einerseits zur Zunahme der Durchlassgeschwindigkeit führt und somit industriell mehr Vorteilhaft ist, während der zu grössere Druck andererseits die Membran brechen könnte, ist es zweckmässig, den möglichst höheren Druck anzuwenden, sofern die Membran nicht durchgebrochen wird. Die in dieser Weise erhaltene HAS enthält unter 0.2 % Natriumchlorid (bezüglich Chlorid unter 0.1 %), unter 15 ppm Sulfat und 0 % Athylenglykol und weist einen SG von 0.50 bis 0.55 sowie eine Grenzviskosität von 0.09 bis 0.14 auf. Die Anwesenheit von lebenden Bakterien und fiebertreibenden Stoffe sind nicht ermittelbar.

Bei Anwendung der Umkehrosmosevorrichtung (oder der Ultrafiltrationsvorrichtung zusammen mit der Umkehrosmosevorrichtung) in der fünften Stufe wird kein organische Lösungsmittel benutzt, so dass es sowohl keine Gefahr der Umgebungsbeschädigung als auch kein Erfordernis von Rückgewinnung des organischen Lösungsmittel gibt, und ausserdem kann man in diesem Fall die Erzeugung der HAS mit hohem Wirkungsgrad durchführen, weil die reinigte und aufkonzentrierte HAS-lösung un-

909820/0550

- 11 -  
12

mittelbar der Zerstäubungstrocknung übergeben werden kann.

Wenn die Ultrafiltrierung zusammen mit der Umkehrosmose bei dem erfindungsgemässen Verfahren angewandt wird, ist es noch mehr vorteilhaft möglich, von einer hochmolekulare Fraktion mit unerwünschter Wirkung zur Verlängerung der Verweilzeit der HAS im Blut zu befreien.

Bei der Einführung der Umkehrosmose führt die Lösung, in der Bakterien sich leicht vermehren können, zu einer Bedingung zum Erleichtern ihrer Vermehrung, wobei vermehrte Bakterien die Erzeugung von fiebertreibenden Stoffe bewirken. Daher muss man die Vermehrung der Bakterien mit irgendwelcher Massnahme verhindern. Diesbezüglich kann man dadurch zwar den Zweck erzielen, dass man ein geschlossenes Kreislaufsystem unter aseptischer Bedingung bedient, nachdem die Umkehrosmosevorrichtung vorher mit einem Fungizid wie wässrige Lösung von Natriumhypochlorit sterilisiert sein hat. Aber ist das geschlossene Kreislaufsystem bei der langfristig ununterbrochenen Verwendung oder bei dem industriellen grossartigen Betrieb mit höherem Betriebsaufwand verbunden und ausserdem ist die langfristige aseptische Bedienung sehr schwierig. In diesem Fall kann man den Zweck dadurch hinreichend erzielen, dass ein Antiseptikum, wie z.B. Salizylsäure, Benzoessäure oder Sorbinsäure, das die Membran von Zelluloseazetat nicht beschädigt, der HAS-Lösung vor der Umkehrosmose zugegeben ist. Solches Antiseptikum mit Molekulargewicht von etwa unter

5,000 wird im Verlauf der Umkehrosmose selbstätg aus HAS abgeschieden, so dass das Erzeugnis von HAS nicht verunreinigt werden kann. Das Mischungsverhältnis des Antiseptikums von 150 bis 200 ppm pro Gewicht der HAS-Lösung ist ausreichend.

Die Erfindung ist im folgenden anhand einiger Ausführungsbeispiele näher erläutert, wobei die Erfindung durch diese Ausführungsbeispiele keineswegs begrenzt wird.

#### Beispiel 1

Man beschickt einen säurebeständigen druckfesten 1200 l-Kessel mit 715 l destilliertem Wasser und 79,55 kg Wachsmaisstärke, die mindestens 99 % Amylopektin enthält, und leitet Dampf in den Mantel unter Rührung ein. Die Mischung wird durch die Erhitzung während 30 Minuten bei einer Lösungstemperatur von 90°C pastiert. Man versetzt das pastartige Gemisch nach Abkühlung auf 10°C mit 80 l wässriger 5N-Natriumhydroxidlösung, ersetzt die Luft in dem Behälter durch Stickstoff und danach leitet 35 kg Äthylenoxid unter Rührung nach und nach in solcher Weise ein, dass der Innenruck nicht 0.6 kg/cm<sup>2</sup> überschreitet. Man erwärmt die Mischung allmählich und setzt sie während 2 Stunden bei 40°C um. Nach Abkühlung mit Wasser wird sie durch 113 l 6N-Chlorwasserstoffsäure neutralisiert. Sodann erwärmt man auf 60°C, gibt 37,5 kg konz. Chlorwasserstoffsäure zu und bewirkt die Reaktion bei 60°C. In 30 Minuten-Intervallen 3 Stunden nach dem Beginn der Reaktion werden die Proben der Reaktionslösung



- 13 -  
14

entrommen und die Viskosität der Lösung wird mittels eines Ubbelohde-Viskosimeter bestimmt, wobei die Lösung abgekühlt word, sobald die Grenzviskosität zu 0.09 bis 0.14 gelangt hat, was etwa 5 Stunden erfordert. Anschliessend wird sie mit etwa 125 l wässrige 3N-Natriumhydroxid Lösung neutralisiert und dabei in ihrem pH-Wert auf  $6.3 \pm 0.3$  eingestellt. Diese im pH-Wert eingestellte Lösung wird nach Zugabe von 3.12 kg Aktivkohle während einiger Zeit gerührt und dann filtriert. 1500 l entfärbte Lösung wird mit Hilfe von einer vorhre desinfizierten Ultrafiltrationsvorrichtung, deren Filtermembran eine XM-300 von Firma Amicon mit Membranfläche von  $10 \text{ m}^2$  ist, während 25 Stunden bei 20 bis  $30^\circ\text{C}$  unter einem Druck von  $3 \text{ kg/cm}^2$  filtriert, um von der hochmolekularen Fraktion zu befreien. Anschliessend wird das Filtrat umkehrosmotisch aufbereitet. Als die Umkehrosmosevorrichtung wurde eine Molsep TCD benutzt, deren Membran eine DSR-20 von Firma Daicel mit Membranfläche  $100 \text{ m}^2$  ist. Diese Vorrichtung wurde nach Desinfizierung durch Umlauf einer 120 ppm Natriumhypochloritlösung zweimal jeweils während 30 Minuten mit destilliertem Wasser abgespült. Die Bedingung der Umkehrosmose wurde derart eingestellt, dass 1,300 l Lösung bei einer Temperatur von 20 bis  $30^\circ\text{C}$  unter einem Druck von  $5 \text{ kg/cm}^2$  durchgelassen und die Rückstandslösung, die nach Zubabe von destilliertem Wasser wieder 1,300 betrug, erneut durchgelassen wurde, um dann 200 l Rückstandslösung zu erhalten. Die Zeit

für Durchlass dauert etwa 30 Stunden. Die Rückstandslösung wurde unmittelbar durch einen Sprühtrockner zu Trockenpulver getrocknet. Die Ausbeute betrug 52.8 kg (die prozentuale Ausbeute = 59.0 %), SG 0.54, die Grenzviskosität 0.110 und der Gehalt von Natriumchlorid 0.05 %.

### Beispiel 2

Bis zu der Entfärbung erfolgte die gleich Behandlungen wie bei dem Beispiel 1, wobei die Ultrafiltrierung entfiel und die entfärbte Lösung unmittelbar umkehrosmotisch aufbereitet wurde. Die Umkehrosmosevorrichtung war eine RO-Type von Firma Bioengineering, deren Membran eine AS-215 von Firma Abcor mit Membranfläche 8 m<sup>2</sup> war. Unter Zugabe von destilliertem Wasser wird die Lösung bei 20 bis 30°C unter einem Druck von 28 kg/cm<sup>2</sup> durchgelassen wurde, wobei 200 l Rückstandslösung erhalten wurde. Die Zeit für Durchlass dauerte etwa 18 Stunden. Die Rückstandslösung wurde unmittelbar durch einen Sprühtrockner zu Trockenpulver bearbeitet. Die Ausbeute betrug 52 kg (die prozentuale Ausbeute 58.1 %), SG 0.53, die Grenzviskosität 0.102 und der Gehalt an Natriumchlorid 0.05 %.

### Beispiel 3

Man beschickt einen säurebeständigen druckfesten Kessel mit 57.2 l destilliertem Wasser, erhitzt dieses auf 60°C und gibt 4.6 kg Wachsmaisstärke mit einem Gehalt an Amylopektin von über 99 % zu, worauf die Mischung während 30 Minuten bei

- 15 -  
16

85 bis 90°C erhitzt wird. Dann versetzt man die pastartige Mischung mit 12.66 l wässriger 5N-Natriumhydroxidlösung und ersetzt dann die Luft in dem Reaktor nach seinem Verschliessen durch Stickstoff. Anschliessend leitet man 2.8 kg Äthylenoxid nach und nach mit einer solcher Geschwindigkeit ein, dass der Druck in dem Reaktor 0.6 kg/cm<sup>2</sup> nicht übersteigt, und bewirkt die Reaktion während 2 Stunden bei 40°C. Nach Abkühlen und Neutralisieren der Reaktionslösung mit 6N-Chlorwasserstoffsäure gibt man 3 kg konz. Chlorwasserstoffsäure zu und bewirkt die Reaktion bei 60 bis 62°C. Nach dem Ablauf von 3 Stunden entnimmt man die Proben der Reaktionslösung in 30 Minuten-Intervallen, kühlt die Lösung ab, sobald ihre Grenzviskosität zu 0.09 bis 0.14 gelangt hat, und neutralisiert sie mit einer wässrigen 5N-Natriumhydroxidlösung. Dann versetzt man die Mischung mit 250 g Aktivkohle und filtriert sie nach dem Rühren während einiger Zeit. Die in dieser Weise entfärbte Lösung wird mit 24 g Salizylsäure und 12 l destilliertem Wasser versetzt und die erhaltene Lösung wird der Umkehrosmose unterzogen. Die Vorrichtung für Umkehrosmose war ein RO-Type von Firma Bioengineering, deren Membran eine AS-230 von Firma Abcor mit Membranfläche von 8 m<sup>2</sup> war. Man setzt diese Vorrichtung in Betrieb, nachdem eine wässrige 120 ppm Natriumhypochloritlösung während 1 Stunde zum Umlauf in der Vorrichtung gebracht war und dann sie zweimal mit destilliertem Wasser abgespült hatte. Als die Bedingung bei der Behandlung

909820/0550

beträgt die Temperatur 20 bis 30°C und der Druck 28 kg/m<sup>2</sup>. Unter Zugabe des destillierten Wassers behandelt man die entfärbte Lösung mittels der obengenannten Umkehrosmosevorrichtung. Der Endpunkt der Umkehrosmose entspricht dem Zeitpunkt, wo die durchgelassene Lösung durch Zusatz einer wässrigen Silbernitratlösung nicht mehr weiss getrübt. Die bis zu diesem Zeitpunkt abgelaufene Zeit für Durchlass betrug etwa 7 Stunden. Der Durchlass geschieht bis die Rückstandslösung (die aufkonzentrierte Lösung) auf 20 l verdichtet ist, und diese wird dann getrocknet unmittelbar mit einem Sprühtrockner, um ein pulverförmiges Erzeugnis zu erhalten. Die Ausbeute betrug 4.1 kg (die prozentuale Ausbeute = 57.4 %), SG 0.52, die Grenzviskosität 0.105, der Gehalt an Natriumchlorid 0.12 % und der Färbungsgrad (b-Wert) +0.6. Bei diesem Beispiel kann die Salizylsäure durch Benzoesäure ersetzt werden. Wenn man die Vorrichtung für Umkehrosmose mit Vorsicht bewahrt, damit sie durch Bakterien nicht verunreinigt würde, so kann man ihre Desinfizierung ab zweitem Betrieb weglassen.

Der Veranschaulichung halber ist die Molekulargewichtsverteilung einer bei dem Beispiel 3 erhaltenen HAS in der beigefügten Fig. 1 dargestellt. Man benutzte dabei Geräte zur Schnellflüssigchromatographie 635 von Firma Hitachi Seisakusho, wobei als deren Säule (8 mm im Innendurchmesser, 150 cm lang) eine SHODEX-HC 125S von Firma Showadenkō

18

- 11 -

(8 mm im Innendurchmesser, 50 cm lang) in Reihe geschaltet angewandt wurden. Man goss 30 ml wässrige 2 % HAS-Lösung ein und eluierte sie mit Wasser mit einer Geschwindigkeit von 1,2 ml/Min., wobei eine Elutionskurve mit Hilfe von einem Differentialrefraktometer als ein Messfühler aufgetragen wurde. Als die Messungsbedingung betrug der Pumpendruck  $90 \text{ kg/cm}^2$ , die Empfindlichkeit des Messfühlers  $4 \times 10^{-5}$  und die Bandvorschubgeschwindigkeit 5 mm/Min. Als Normalproben anwandte man DEXTRAN T-110, DEXTRAN T-70, DEXTRAN T-40, DEXTRAN T-20, DEXTRAN T-10 (jeweils mit Konzentration von 2 %) und Glukose (mit Konzentration von 7 %), um ein Standard für Molekulargewichtsverteilung zu bestimmen. Den Färbungsgrad (b-Wert) bestimmte man bei 6 % wässriger Lösung der erhaltenen HAS mittels eines Differenzialkolorimeter (ein Digitaler Differenzialkolorimeter von Firma Nippon Denshokukōgyō). Man sieht den b-Wert in Zahlenanzeige als der Färbungsgrad an.

#### Beispiel 4

Man beschickt den säurebeständigen druckfesten Kessel mit 32.5 l destilliertem Wasser, erhitzt ihn auf  $60^{\circ}\text{C}$ , gibt 4.6 kg Wachsmaisstärke mit einem Gehalt an Amylopektin von über 99 % zu und erhitzt die Mischung während 30 Minuten bei  $85$  bis  $90^{\circ}\text{C}$ . Nach Abkühlen der erhaltenen pastartigen Mischung wird 2.8 kg konz. Chlorwasserstoffsäure zugegeben und die Mischung wird bei  $60$  bis  $62^{\circ}\text{C}$  hydrolysiert. Man entnimmt die Proben der Reaktionslösung in 30 Minuten-

- 18 -  
19

Intervallen nach dem Ablauf von 3 Stunden, kühlt die Lösung ab, wenn die Grenzviskosität zu 0.09 bis 0.14 gelangt hat, und gibt nach Neutralisieren mit einer wässrigen 5N-Natriumhydroxidilösung weiter 9.27 l wässrige 5N-Natriumhydroxidlösung zu, worauf in dem Reaktor nach seinem Verschliessen durch Stickstoff ersetzt wird. Dann wird 2.8 kg Äthylenoxid nach und nach mit einer solchen Geschwindigkeit eingeleitet, dass der Druck in dem Reaktor  $0.6 \text{ kg/cm}^2$  nicht übersteigt. Man erhitzt die Reaktionslösung allmählich auf  $40^\circ\text{C}$  und setzt sie während 2 Stunden um. Nach Abkühlung mit Wasser wird die Lösung mit 6N-Chlorwasserstoffsäure neutralisiert und ihr pH-Wert wird auf  $6.0 \pm 0.3$  eingestellt. Diese Lösung wird mit 250 g Aktivkohle versetzt und nach Rühren filtriert. Man wiederholt diese Behandlung weiter noch zweimal, um sie zu entfärben. Weitere Arbeitsweise zur Reinigung erfolgt in gleicher Weise wie bei dem Beispiel 3. Die Ausbeute betrug 3.6 kg (die prozentuale Ausbeute = 50 %), SG 0.52, die Grenzviskosität 0.108, der Gehalt an Natriumchlorid 0.11 % und der Färbungsgrad (b-Wert) +1.7.

Ende der Beschreibung.

909820/0550

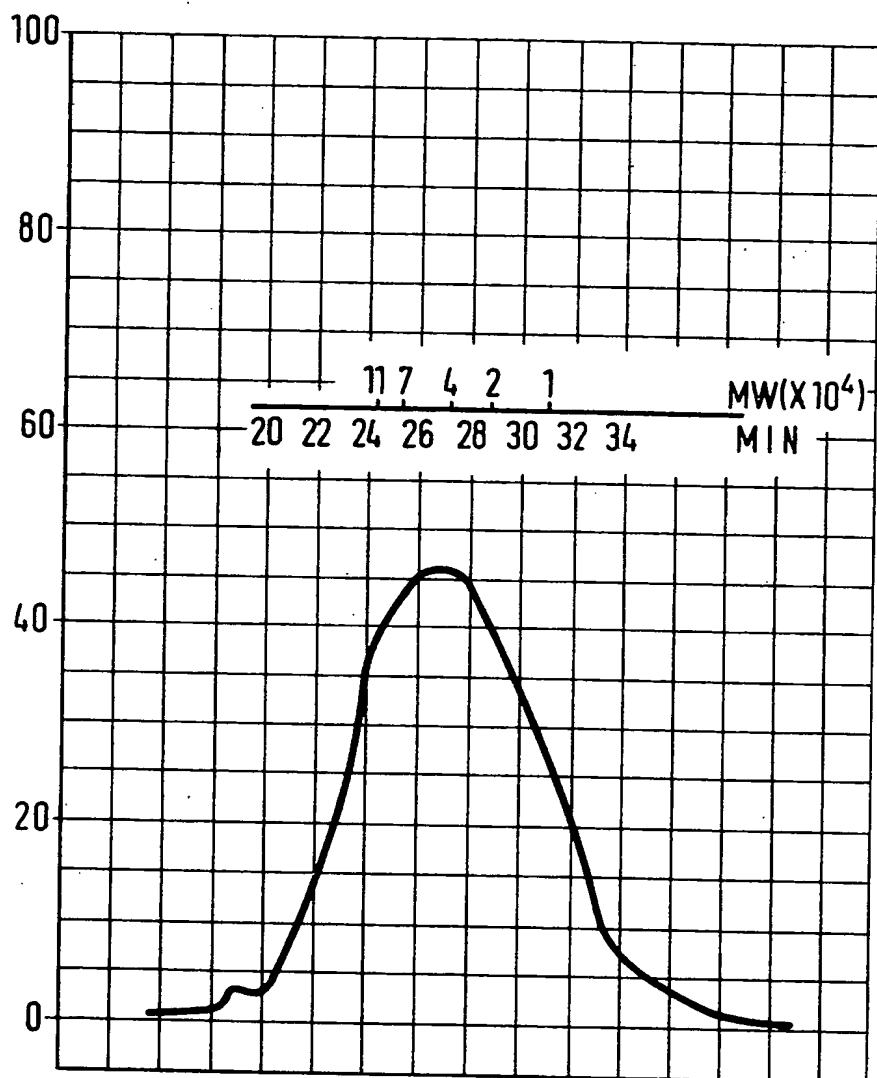
-20-  
Leerseite

Nummer: 28 37 067  
Int. Cl.2: C 08 B 31/08  
Anmeldetag: 24. August 1978  
Offenlegungstag: 17. Mai 1979

-21-

NACHGEREICHT

2837067



909820/0550